

Niskopolowy rezonans magnetyczny i ultrasonografia wysokiej rozdzielczości nadgarstka, stawów śródręczno-paliczkowych i międzypaliczkowych bliższych rąk oraz przeciwciała antycytrulinowe i czynniki reumatoidalne w rozpoznawaniu wczesnego reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów z nieodróżnionym zapaleniem wielostawowym

Low-field magnetic resonance and high-resolution ultrasound imaging of the wrist, metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints combined with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factors in the diagnosis of early rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated polyarthritis

Mariusz Korkosz¹, Wadim Wojciechowski², Katarzyna Kapuścińska³, Małgorzata Sobczyk³, Joanna Sulicka¹, Zofia Guła¹, Dorota Telesińska-Jasiówka¹, Andrzej Urbanik²

¹Pododdział Reumatologii Kliniki Chorób Wewnętrznych i Geriatrii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Tomasz Grodzicki

²Katedra Radiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, kierownik Katedry prof. dr hab. med. Andrzej Urbanik

³Zakład Diagnostyki Obrazowej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, kierownik Zakładu prof. dr hab. med. Andrzej Urbanik

Słowa kluczowe: zapalenie stawów, nadżerki, rezonans magnetyczny, przeciwciała antycytrulinowe.

Key words: arthritis, erosions, magnetic resonance, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies.

Streszczenie

Cel pracy: Ustalenie przydatności wykonania niskopolowego rezonansu magnetycznego (MR) i ultrasonografii (USG) stawów nadgarstka, śródręczno-paliczkowych (MCP) i międzypaliczkowych bliższych (PIP), a także oznaczenia czynników reumatoidalnych w klasie IgG, IgA i IgM oraz przeciwciał antycytrulinowych w klasie IgG (aCCP2) i w klasach IgG/IgA (aCCP3) w surowicy w rozpoznawaniu wczesnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) u pacjentów z nieodróżnionym zapaleniem wielostawowym, u których istnieje duże podejrzenie kliniczne RZS przy braku nadżerek w wyjściowym RTG rąk.

Materiał i metody: Zastosowano następujące kryteria kwalifikacji: 1) wiek > 18 lat, 2) jednoczesne zapalenie > 4 stawów, 3) za-

Summary

Objective: The purpose of the study was to assess the utility of low-field magnetic resonance (MR) and high-resolution ultrasound (US) of the wrist, metacarpophalangeal (MCP) and proximal interphalangeal (PIP) joints, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (aCCP IgG, aCCP IgG/IgA) and rheumatoid factors (IgG, IgA, IgM) in the diagnosis of early rheumatoid arthritis (RA) in patients with undifferentiated polyarthritis with a strong clinical suspicion of RA with no erosions on hand X-ray.

Material and methods: The following inclusion criteria were used: 1) age > 18 years, 2) inflammation > 4 joints, 3) inflammation of wrist, MCP or PIP joints, 4) morning stiffness > 30 min, 5) arthritis onset > 12 weeks, 6) lack of erosions on

Adres do korespondencji:

dr med. Mariusz Korkosz, Pododdział Reumatologii Kliniki Chorób Wewnętrznych i Geriatrii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, ul. Śniadeckich 10, 31-531 Kraków; tel. +48 12 424 88 00, faks +48 12 424 88 54, e-mail: mariusz.korkosz@mp.pl

Praca wpłynęła: 16.04.2009 r.

palenie stawów nadgarstka i/lub śródrečno-paliczkowych, i/lub międzypaliczkowych bliższych, 4) sztywność poranna > 30 min, 5) początek zapalenia stawów > 12 tyg., 6) brak nadżerek w dostarczonym RTG rąk. U 21 pacjentów wykonano MR, USG i RTG cyfrowe nadgarstków, MCP i PIP, oznaczono w surowicy czynniki reumatoidalne w klasie IgM, IgG i IgA oraz przeciwciała antycytrulinowe w klasach IgG (aCCP 2 generacji) i IgG/IgA (aCCP 3 generacji).

Wyniki: Największą liczbę nadżerek stwierdzono w MR; średnia liczba nadżerek u jednego pacjenta w MR i USG wynosiła odpowiednio 11,85 i 2,42 ($p < 0,05$). W każdej z technik najwięcej nadżerek obrazowano w kościach nadgarstka; 83% w RTG, 49% w USG i 76% w MR. Korelacja okresu trwania objawów zapalenia z liczbą nadżerek była istotna statystycznie tylko dla badania techniką USG. U 12 pacjentów stwierdzono aCCP IgG, u 14 aCCP IgG/IgA; RF IgM u 14 pacjentów, RF IgA u 17 i RF IgG u 20. Porównanie wyników aCCP IgG z aCCP IgG/IgA wykazało istotną statystycznie różnicę na korzyść aCCP IgG/IgA. Nie udało się wykazać korelacji poszczególnych czynników reumatoidalnych z aCCP IgG lub aCCP IgG/IgA. Korelację liczby nadżerek wykrytych techniką MR ze stężeniem markerów immunologicznych (aCCP i RF) udało się określić tylko dla aCCP IgG ($r = -0,5$, $p = 0,02$); nie wykazano podobnych korelacji dla RTG i USG.

Wnioski: Badanie stawów rąk techniką MR w nieodróżnionym zapaleniu wielostawowym, w porównaniu z RTG i USG, najlepiej wykrywa nadżerki, szczególnie w stawach nadgarstkowych. Dodatnie wyniki aCCP3 (IgG/IgA) we krwi w nieodróżnionym zapaleniu wielostawowym stwierdza się u większej liczby pacjentów i w większych stężeniach niż aCCP2 (IgG).

Wstęp

W ciągu ostatnich lat zgromadzono liczne dowody naukowe wskazujące na korzyści z zastosowania agresywnego leczenia we wczesnym reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS). W obecnie obowiązujących wytycznych dotyczących postępowania w RZS zaleca się wczesne rozpoczynanie agresywnego leczenia w celu zapobiegnięcia uszkodzeniu stawów przez proces zapalny [1]. Wczesne leczenie immunosupresyjne i/lub biologiczne, które poza potencjalnymi działaniami niepożądanymi jest również kosztowne, wymaga jednak wczesnego ustalenia prawidłowego rozpoznania RZS.

Rozpoznanie RZS we wczesnym okresie jest w wielu przypadkach trudne, ponieważ nie istnieją metody obrazowania i badania laboratoryjne swoiste i czułe dla tego okresu choroby, które mogłyby je jednoznacznie potwierdzić. Tak jak i w przypadku innych chorób autoimmunologicznych, rozpoznanie jest uzależnione od objawów klinicznych, wyników badań laboratoryjnych i obrazowych. Rozpoznanie RZS ustala się obecnie najczęściej na podstawie zmodyfikowanych kryteriów RZS *American College of Rheumatology* (ACR) – opracowanych jako kryteria klasyfikacyjne do badań naukowych i epidemiologicznych. Kryteria ACR sprawdzają się

hand X-ray on referral. In 21 patients MR, US and digital X-ray of the wrist, MCP and PIP joints were performed along with blood RF IgM, RF IgG and RF IgA, aCCP IgG and aCCP IgG/IgA assessment.

Results: The highest number of erosions was detected in MRI; the average number of erosions per patient in MRI and US was 11.85 and 2.42 respectively ($p < 0.05$). In each technique the majority of erosions were detected within the wrist: 83% in X-ray, 49% in US and 76% in MRI. Only for US was there a significant correlation between duration of joint inflammation and the number of erosions. aCCP IgG and aCCP IgG/IgA were found in 12 and 14 patients, respectively, and RF IgM in 14, RF IgA in 17 and RF IgG in 20 patients. The results of aCCP IgG and aCCP IgG/IgA revealed a statistically significant difference in favour of aCCP IgG/IgA. There was no correlation between rheumatoid factors and aCCP IgG or aCCP IgG/IgA. The correlation between the number of erosions in MRI and the concentration of immunological markers (aCCP and RF) in the blood was statistically significant only for aCCP IgG ($r = -0.5$, $p = 0.02$); no similar correlations were revealed for X-ray and US.

Conclusions: The best technique for detection of erosions, especially in the wrist region in undifferentiated polyarthritis, is MRI in comparison to X-ray and US. Positive results of aCCP3 (IgG/IgA) in undifferentiated polyarthritis are more frequent and are present in higher values than positive results of aCCP2 (IgG).

w rozwiniętych postaciach RZS, a nie we wczesnym okresie zapalenia stawów. W wielu przypadkach rozpoznanie i leczenie modyfikujące może się opóźniać z uwagi na brak kryteriów rozpoznania RZS.

Nadal więc poszukuje się metod obrazowania i badań laboratoryjnych, które umożliwiłyby wczesne rozpoznanie RZS, i doskonalili już wynalezione. Do takich metod należy ultrasonografia o wysokiej rozdzielczości (USG) z możliwością badania dopplerowskiego oraz rezonans magnetyczny (MR); z badań laboratoryjnych należy wymienić oznaczanie przeciwciał antycytrulinowych (aCCP) i czynników reumatoidalnych (RF) w różnych klasach (nie tylko tzw. klasycznego IgM). Są to metody komplementarne, których równoczesne zastosowanie umożliwiałoby osiągnięcie wyżej wymienionych celów.

Podstawowe oznaczenie laboratoryjne, należące do kryteriów rozpoznawania RZS wg ACR, stanowi wykrycie czynnika reumatoidalnego klasy IgM (RF IgM), który stwierdza się w 31–75% przypadków RZS [2]. Jego swoistość jest jednak ograniczona, występuje on bowiem w innych chorobach: chorobach układowych tkanki łącznej, zakażeniach, nowotworach, a także u osób zdrowych, zwłaszcza w starszym wieku. Klasyczny czynnik reumatoidalny klasy IgM u niektórych pacjentów pojawia się we krwi względnie późno, a czasem w ogóle

nie występuje (ok. 20–30%, tzw. postać seronegatywna RZS), natomiast inne czynniki reumatoidalne, głównie klasy IgA i IgG, nie są oznaczane rutynowo, a w niektórych przypadkach pojawiają się wcześniej niż klasy IgM.

W RZS, tak jak i w innych chorobach autoimmunizacyjnych, występują liczne autoprzeciwciała, m.in. przeciwko cyklicznym cytrulinowanym peptydom (*anti-cyclic citrullinated peptid antibodies* – aCCP). Przeciwciała aCCP należą głównie do klasy IgG. Ostatnio znacznie wzrosło zainteresowanie aCCP jako wskaźnikiem diagnostycznym. Przeciwciała te występują we wczesnej fazie choroby i mają dużą wartość rokowniczą. Przeciwciała są skierowane przeciwko cytrulinowanym peptydom znajdującym się w RZS w zapalnie zmienionej błonie maziowej i innych tkankach, a znacznie rzadziej – w odróżnieniu od IgM RF – w innych chorobach (toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa, zespół Sjögrena). Autoprzeciwciała przeciwko cyklicznym cytrulinowanym peptydom charakteryzują się zatem większą niż RF swoistością (90–97% vs 62–64%), a zachowują podobną czułość (60–70%) [3, 4].

Klasyczne badanie radiologiczne w wielu przypadkach wczesnego RZS nie pozwala na wykrycie nadżerek, wg ACR jednego z dwóch – oprócz osteoporozy przystawowej – kryteriów obrazowych RZS w klasycznym RTG. Nadżerki w radiogramach stwierdza się u połowy pacjentów w ciągu roku od zachorowania, a ich wczesne wykrycie tą metodą wskazuje na niekorzystne rokowanie [1]. We wczesnym okresie RZS coraz częściej wykorzystuje się MR, umożliwiającą wcześniejsze wykrycie nadżerek niż klasyczne radiogramy [5]. Rezonans magnetyczny charakteryzuje się większą czułością w wykrywaniu nadżerek, a także umożliwia wykrycie innych objawów zapalenia stawów, które nie są ujęte w kryteriach ACR, a odzwierciedlają inne objawy zapalenia stawów. Niektóre z tych objawów – wysoce swoiste dla RZS – są uważane za bardzo dobre predyktory rozwijającego się RZS. Rezonans magnetyczny umożliwia m.in. wykrycie obrzęku szpiku, zapalenia błony maziowej oraz wysięku w stawach. Solau-Gervais i wsp. wykazali przydatność MR we wczesnym rozpoznaniu RZS na podstawie stwierdzenia w MR nadżerek w stawach śródręczno-paliczkowych nawet u pacjentów z umiarkowanymi dolegliwościami i objawami zapalenia stawów, u których we krwi nie wykryto aCCP, a na klasycznych radiogramach nie uwidoczniono nadżerek [5]. Udowodniono, że nadżerki w stawach śródręczno-paliczkowych na klasycznych radiogramach są widoczne dopiero wtedy, kiedy ubytek objętości masy kostnej w tych powierzchniach stawowych wynosi 20–30% (tj. kiedy ich niszczenie jest już zaawansowane i nieodwracalne) – a mogą być już wcześniej wykrywane w MR [6]. Badania MR i USG nie są rutynowo stosowane w ustalaniu rozpoznania RZS

i nie należą do kryteriów rozpoznawania. Dostęp do badania MR jest ograniczony, jednak jest on doskonałą alternatywą dla klasycznego zdjęcia radiologicznego w niektórych przypadkach, także u pacjentów z wczesnym niezróżnicowanym zapaleniem stawów.

Ostatnio z powodzeniem wykorzystuje się obwodowy MR niskopolowy (*low-field extremity MRI*), który jest mniej kosztowny w eksploatacji i bardziej komfortowy dla pacjenta, a uzyskane wyniki charakteryzują się porównywalną czułością i swoistością do uzyskanych za pomocą wysokopolowego MR całego ciała (*high-field whole body MRI*) [7]. Lindegaard i wsp., wykorzystując niskopolowy MR, wykazali, że nadżerki i/lub obrzęk szpiku kostnego udawało się stwierdzić rok wcześniej niż nadżerki na klasycznych radiogramach [8].

Badanie USG w ciągu ostatnich lat stało się uznaną techniką diagnostyczną u pacjentów z RZS [9]. Wykorzystanie głowic o wysokiej rozdzielczości (do 18 MHz) oraz techniki *power doppler* umożliwiło wykrywanie rozrostu błony maziowej, która jest objawem jej aktywnego zapalenia, a także ocenę mikrokrażenia błony maziowej (przekrwienie zapalne) i nadżerek kości korowej niewidocznych jeszcze w klasycznych radiogramach [7]. W licznych pracach udowodniono, że USG umożliwia wcześniejsze wykrycie nadżerek niż klasyczne badanie RTG [10]. Zaletą USG jest mały w porównaniu z MR koszt zakupu i eksploatacji aparatury oraz możliwość seryjnych pomiarów w krótkich odstępach czasu i monitorowanie leczenia.

Cel pracy

Celem pracy było ustalenie przydatności wykonania niskopolowego MR i USG stawów nadgarstka, śródręczno-paliczkowych (MCP) i międzypaliczkowych bliższych (PIP), a także określenia RF w klasie IgG, IgA i IgM oraz aCCP2 w klasie IgG i aCCP3 w klasach IgG/IgA w surowicy w rozpoznawaniu wczesnego RZS u pacjentów z niezróżnicowanym zapaleniem wielostawowym, u których istnieje duże podejrzenie kliniczne RZS przy braku nadżerek w wyjściowym RTG rąk.

Materiał i metody

Pacjenci i kryteria kwalifikacji

W okresie od stycznia do czerwca 2008 r. w Poradni Reumatologicznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie do programu wczesnego wykrywania RZS zakwalifikowano 21 pacjentów z zapaleniem wielostawowym, sugerującym wczesne RZS, kierowanych na konsultację głównie przez lekarzy rodzinnych. Ustalono następujące kryteria zakwalifikowania do badań:

- wiek > 18 lat,
- jednoczesne zapalenie > 4 stawów,

- zapalenie stawów nadgarstka i/lub śródrečno-paliczkowych (MCP), i/lub międzypaliczkowych bliższych (PIP),
- sztywność poranna > 30 min,
- początek zapalenia stawów > 12 tyg.,
- brak nadżerek w dostarczonym RTG rąk.

Charakterystykę kliniczną i laboratoryjną pacjentów przedstawiono w tabeli I. Ocenę kliniczną, kryteria włączenia oraz diagnostykę różnicową przeprowadzał jeden reumatolog.

Badania obrazowe

U każdego pacjenta wykonano klasyczne badanie RTG techniką cyfrową, USG i MR stawów nadgarstka, MCP i PIP obu rąk; wyjątek stanowił jeden pacjent,

Tabela I. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (dane kliniczne i laboratoryjne)

Table I. Patients characteristics at baseline (clinical and laboratory)

Charakterystyka kliniczna i laboratoryjna	Liczby i uzyskane wartości
kobiety/mężczyźni	16/5
wiek (lata)	41,23 (22–65)
okres zapalenia stawów (miesiące)	14,66 (4–29)
OB (mm/godz.)	22,38 (2–90)
CRP (mg/l)	17,71 (1,4–117)
Leczenie	Liczba pacjentów
NLPZ	20
glikokortykosteroidy	11
metotreksat	5
cyklofosfamid	1

Tabela II. Charakterystyka zastosowanych testów immunologicznych firmy Inova

Table II. Inova immunological tests characteristic

Badane parametry	Czułość (%)	Swoistość (%)
aCCP IgG	74	94,7
aCCP IgG/IgA	78	96,4
RF IgM	71,6	63,3
RF IgA	68,6	62,6
RF IgG	64,5	64

aCCP – przeciwciała antycytrulinowe, RF – czynnik reumatoidalny

u którego wykonano MR tylko jednej ręki (opłuki metalu w tkankach miękkich drugiej ręki). Badania radiologiczne rąk wykonano aparatem Siemens z użyciem kaset cyfrowych firmy Agfa w standardowej projekcji AP. Badanie MR nadgarstków, MCP i PIP obu rąk przeprowadzono niskopolewym aparatem Esaote C-Scan (0,2 Tesla) do stawów obwodowych, z wykorzystaniem następujących sekwencji: T1-zależna w płaszczyznach poprzecznej, czołowej i strzałkowej; T2-zależna w płaszczyznach poprzecznej i czołowej oraz sekwencję *Short TI Inversion Recovery* (STIR) w płaszczyznach poprzecznej i czołowej, stosując klasyfikację RAMRIS (*rheumatoid arthritis MRI scoring system*) zgodnie z zalecanym protokołem EULAR-OMERACT [11]. Podstawowe warstwy skanowania MR ustalono na standardowe 3 mm; do diagnostyki nadżerek stosowano sekwencję Turbo 3D T1, w której grubość warstwy wahała się od 0,6 do 1 mm, z wykorzystywaniem wszystkich trzech płaszczyzn, tj. czołowej, strzałkowej i poprzecznej.

Ocenę przeprowadzano w skalach numerycznych (stopniach), uwzględniając obecność i zaawansowanie trzech parametrów: nadżerek, obrzęku szpiku kostnego i zapalenia błony maziowej. Obrzęk szpiku kostnego oceniano w 3 stopniach w zależności od procentowej objętości kości zajętej obrzękiem szpiku: stopień 0 – 0%; stopień 1. – 1–33%; stopień 2. – 34–66% i stopień 3. – 67–100%; nadżerki, w zależności od objętości kości zajętej nadżerką, w 10 stopniach: stopień 1. – 0–10%, stopień 2. – 11–20% (...), stopień 10. – 91–100%. Zapalenie błony maziowej oceniano w 3 stopniach, w zależności od objętości stawu zajętej rozrośniętą błoną maziową, na podstawie wzorcowego atlasu EULAR-OMERACT.

Badanie USG przeprowadzono aparatem Esaote, wyposażonym w głowicę liniową 18 MHz, oceniając półilościowo (od jednego do czterech plusów) w stawach nadgarstków, MCP i PIP wysięk, nadżerki, obrzęk błony maziowej i nasilenie przepływu w naczyniach błony maziowej.

Badania RTG i MR oceniały dwa dwuosobowe zespoły radiologów, którzy nie znali wyników pozostałych badań. Badanie ultrasonograficzne wykonywał reumatolog nieznający wyników RTG i MR.

Badania laboratoryjne

Badania laboratoryjne przeprowadzono metodą ELISA, posługując się zestawami firmy Inova Diagnostics. Oznaczono aCCP2 (klasy IgG, tzw. drugiej generacji), aCCP3 (klasy IgG i IgA, tzw. trzeciej generacji) i RF w klasie IgM, IgG i IgA. Charakterystykę zastosowanych testów przedstawiono w tabeli II.

Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono programem STATISTICA (wersja 8.). W celu ustalenia rozkładu zmiennych stosowano test Shapiro i Wilka. Korelacje obliczano testem rang Spearmana. Parametry mierzone porównywano, stosując test T dla prób zależnych i test Anova Friedmana (ze współczynnikiem zgodności Kendalla) dla prób niezależnych. We wszystkich testach różnice uznawano za statystycznie istotne przy współczynniku $p < 0,05$.

Wyniki

Nadżerki w klasycznym badaniu radiologicznym stwierdzono u 3 pacjentów (14,3%), w USG u 14 (66,7%), w MR u 21 (100%). Sumaryczną liczbę nadżerek w poszczególnych technikach obrazowych oraz ich rozmieszczenie w stawach (uwzględniono w obliczeniach poszczególne szeregi, tj. nadgarstek, MCP i PIP) zestawiono w tabeli III. Największą liczbę nadżerek w każdej z technik obrazowano w kościach nadgarstka; odpowiednio 5 w RTG (83% wszystkich nadżerek w RTG), 25 w USG (49%) i 192 w MR (76%). Różnice w położeniu nadżerek w badaniu MR, w którym zobraowano ich najwięcej, tj. liczba nadżerek w poszczególnych szeregach (nadgarstkach, MCP i PIP), osiągnęły istotność statystyczną; przedstawiono je na rycinie 1.

Średnia liczba nadżerek u jednego pacjenta w dwóch najskuteczniejszych metodach – MR i USG – wynosiła odpowiednio 11,85 i 2,42, co stanowi różnicę istotną statystycznie. Różnica w liczbie bezwzględnej nadżerek u jednego pacjenta wynosiła 9,42 nadżerki.

Przeprowadzona korelacja czasu trwania objawów zapalenia (miesiące od początku zachorowania) z liczbą nadżerek była istotna statystycznie tylko dla badania techniką USG (ryc. 2); nie udało się wykazać podobnej korelacji dla RTG i MR.

Uzyskane pozytywne wyniki badań aCCP (> 20 j./ml) i RF (> 6 j./ml) przedstawiały się następująco: aCCP IgG stwierdzono u 12 pacjentów (średnie stężenie 128,94 j./ml), natomiast aCCP IgG/IgA u 14 pacjentów (średnie stężenie 263,66 j./ml), RF IgM u 14 pacjentów (średnie stężenie 58,63 j./ml), RF IgA u 17 pacjentów (średnie stężenie 47,55 j./ml) i RF IgG u 20 pacjentów (średnie stężenie 42,41 j./ml). Porównanie wyników aCCP IgG z aCCP IgG/IgA wykazało istotną statystycznie różnicę na korzyść aCCP IgG/IgA (ryc. 3). Nie udało się wykazać korelacji poszczególnych czynników reumatoidalnych z aCCP IgG lub aCCP IgG/IgA. U jednego pacjenta nie wykryto żadnego markera immunologicznego.

Korelację liczby nadżerek wykrytych techniką MR ze stężeniem markerów immunologicznych (aCCP i RF) udało się wykazać tylko dla aCCP IgG ($r = -0,5$, $p = 0,02$);

uzyskaną ujemną korelację przedstawiono na rycinie 4. Warto zaznaczyć, że dla aCCP IgG/IgA nie udało się wykazać takiej korelacji, chociaż była ona bliska osiągnięcia ($r = -0,42$, $p = 0,06$). Nie wykazano podobnych korelacji dla RTG i USG.

Omówienie wyników i dyskusja

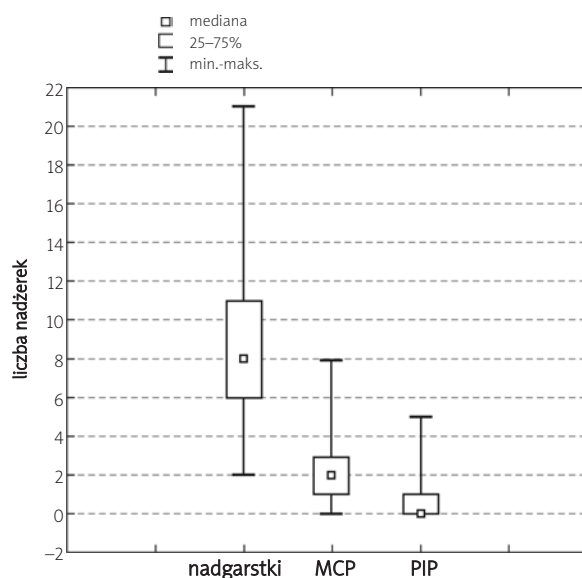
Do badania zakwalifikowano pacjentów z dużym podejrzeniem klinicznym RZS, u których nie uwidoczniiono nadżerek w dostarczonym RTG i u których nie ustalono rozpoznania pomimo relatywnie długiego

Tabela III. Liczba nadżerek w trzech technikach diagnostycznych i ich umiejscowienie w poszczególnych regionach

Table III. Erosions number in three different techniques with joint distribution

Badanie	Suma	Nadgarstki	MCP	PIP
MR	252	192	47	13
USG	51	25	16	10
RTG	6	5	0	1

MCP – staw śródręczno-paliczkowy, PIP – staw międzypaliczkowy bliższy



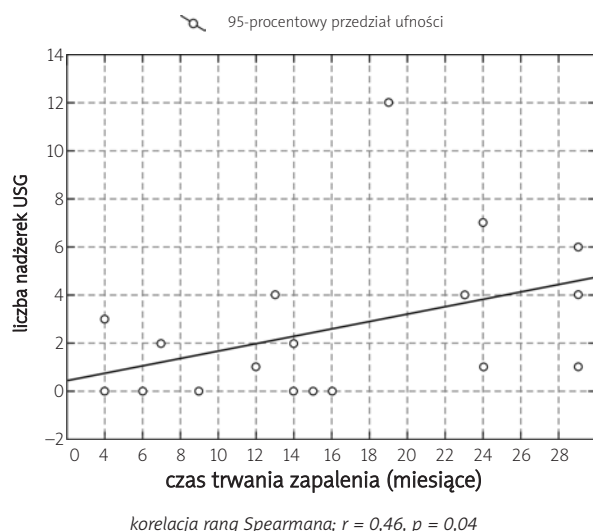
ANOVA Friedmana i współczynnik zgodności Kendalla 0,89; $p = 0,000001$

MCP – staw śródręczno-paliczkowy, PIP – staw międzypaliczkowy bliższy

Ryc. 1. Porównanie liczby nadżerek w badaniu MR wg lokalizacji w poszczególnych regionach.

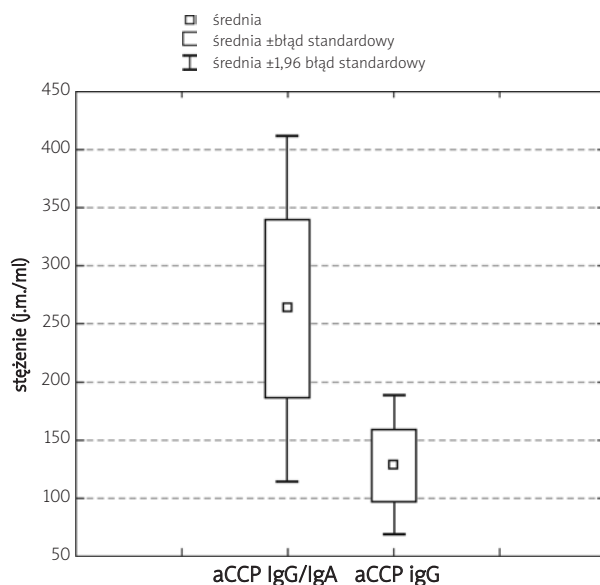
Fig. 1. Erosions number comparison among joint regions in MR technique.

czasu trwania dolegliwości – średnio 14,6 mies. Objęta badaniem grupa charakteryzowała się raczej umiarkowaną aktywnością zapalną (OB i stężenie CRP wynosiły



Ryc. 2. Korelacja czasu trwania zapalenia stawów (miesiące) z liczbą nadżerek w ultrasonografii.

Fig. 2. Correlation between duration of joint inflammation (months) and erosions number measured by ultrasound technique.



test T dla prób zależnych; $p = 0,026$
aCCP – przeciwciała antycytrulinowe

Ryc. 3. Porównanie wyników stężenia we krwi aCCP2 i aCCP3.

Fig. 3. Comparison between blood level of aCCP2 and aCCP3.

średnio 22 mm/godz. dla OB i 17,71 mg/l dla CRP), co prawdopodobnie było jedną z przyczyn trudności w ustaleniu rozpoznania. Przed badaniem wszyscy pacjenci dostarczyli dokumentację radiologiczną rąk, mieli również wyniki badań wskaźników zapalnych (OB, CRP), a niektórzy także RF, przeciwciał przeciwjądrowych i aCCP. Pacjenci kierowani już po konsultacjach reumatologa z rejonu byli leczeni nie tylko niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i glikokortykosteroidami (GKS) (tab. I), ale również metotreksatem (5 pacjentów) oraz cyklofosfamidem (1 osoba z powodu zapalenia śródmiąższowego płuc). Wspólną cechą tej grupy chorych był brak pewnego rozpoznania RZS wg kryteriów ACR na podstawie dotychczasowych objawów klinicznych, radiologicznych i laboratoryjnych.

Strategia wczesnego agresywnego leczenia RZS zakłada, że u wielu takich pacjentów stosuje się leki modyfikujące jeszcze przed pojawieniem się najbardziej swoistych objawów RZS, tj. nadżerek kostnych, guzków reumatoidalnych i obecności RF. W praktyce nawet u chorych seronegatywnych i bez nadżerek wielu reumatologów rozpoczyna leczenie modyfikujące bez spełnienia kryteriów ACR; w badanej grupie dotyczyło to 5 pacjentów leczonych już metotreksatem.

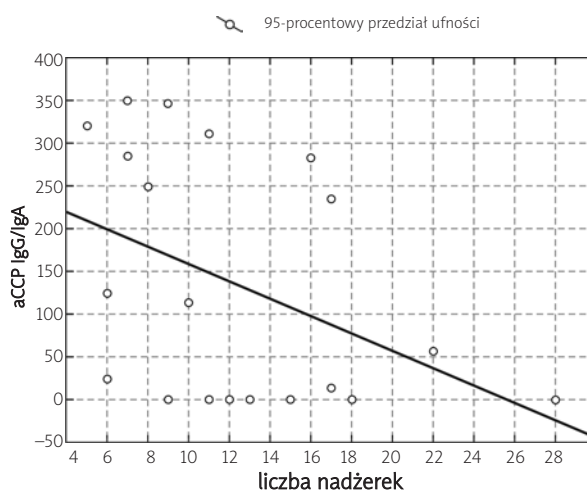
W wykonanych przez autorów niniejszej pracy badaniach obrazowych klasycznym badaniem radiologicznym nadżerki stwierdzono u 3 osób, tj. 14,3% pacjentów (w sumie 6 nadżerek), być może na skutek zastosowania lepszej techniki (zdjęcia cyfrowe), czasu, jaki upłynął od wykonania dostarczonej dokumentacji radiologicznej z rejonu, a także większego i ukierunkowanego zaangażowania radiologów. Devauchelle i wsp. stwierdzili nadżerki w wyjściowym RTG we wczesnym RZS u 17% osób [12, 13]. Z tak niewielką liczbą nadżerek stwierdzonych w RTG kontrastuje duża liczba nadżerek uwidocznionych w MR (w sumie 252) i w mniejszym stopniu w USG (51) u odpowiednio 21 i 14 pacjentów. Największa szansa wykrycia nadżerki w badanej grupie wiązała się zatem z badaniem MR. Średnia liczba nadżerek u jednego pacjenta w MR wynosiła 11,85. Dla porównania: w drugiej najbardziej skutecznej pod tym względem metodzie USG wykryto 2,42 nadżerki. Te dwie najsukcesowniejsze metody różniły się wzajemnie istotnie statystycznie, a także z badaniem RTG. Różnica w liczbie bezwzględnej nadżerek u jednego pacjenta wynosiła dla tych dwóch metod 9,42 nadżerki, co oddaje ok. 10-krotnie większą szansę wykrycia nadżerki w MR niż w USG.

Największą liczbę nadżerek w każdej z zastosowanych technik obrazowano w kościach nadgarstka; odpowiednio 5 w RTG (83% wszystkich nadżerek w RTG), 25 w USG (49%) i 192 w MR (76%). W badaniu MR autorzy stwierdzili istotną statystycznie różnicę w licz-

bie nadżerek w poszczególnych szeregach (ryc. 1), ze wskazaniem nadgarstka jako szeregu o najwyższej liczbie nadżerek, dającego największą szansę wykrycia tej zmiany. Podobne dane wskazujące na największy odsetek nadżerek w kościach nadgarstka uzyskali inni badacze [5, 14], chociaż w badaniu Hovinga i wsp., w którym stosowano inne kryteria kwalifikacji (początek choroby < 2 lat, ale spełnienie kryteriów RZS wg ACR), wykazano największy odsetek nadżerek w stawach MCP [15].

Z uwagi na koszt i czasochłonność badania MR wskazane było ustalenie rejonu obrazowania (szeregu kości ręki), który mógłby być stosowany rutynowo w trudnych diagnostycznie przypadkach, a w którym szansa znalezienia nadżerek jest największa. Jak wspomniano, w naszym materiale taką szansę dawał pomiar w obrębie nadgarstków. Warto zaznaczyć, że pełne badanie niskopłowym MR czterech regionów (wielkość regionu pomiaru limitowana jest długością cewki, w naszym przypadku 12 cm), tj. nadgarstka oraz MCP i PIP w obu rękach, w sumie trwa ok. 4 godz. Bardzo czasochłonne jest też opracowanie materiału przez radiologa i opis wg protokołu EULAR-OMERACT. Tak więc, arbitralne ustalenie skanowania nadgarstków i pominięcia innych stawów rąk zmniejsza koszty i czas badania o połowę. Wydaje się również, że wniosek ten potwierdza doświadczenie kliniczne, zgodnie z którym stawy nadgarstka należą do pierwszych rejonów uporczywego zapalenia, a ich obrzęk utrzymuje się długo nawet po interwencji farmakologicznej.

W materiale autorów 72% nadżerek w MR było 1. stopnia, co odzwierciedla wczesny etap niszczenia kości, tj. obejmujący < 10% objętości kości. Zapewne stanowi to ograniczenie pracy, ponieważ w stopniu 1. ryzyko wyniku fałszywie dodatniego, tj. uwidocznienie artefaktu, jest największe. Do najczęstszych artefaktów zalicza się przyczepy więzadeł międzykostnych, szczególnie w obrębie kości nadgarstka i stawów MCP, kanały odżywcze, obrzęk szpiku i nierówności anatomiczne powierzchni kości [16]. Ponadto do diagnostyki nadżerek w badanym materiale autorzy stosowali sekwencję Turbo 3D T1, w której grubość warstwy skanowania wynosiła od 0,6 do 1 mm. Według Hovinga i wsp. takie „ciasne” skanowanie zwiększa liczbę wykrytych zmian w warstwie korowej kości, ale nie pozwala na uniknięcie artefaktów naśladujących nadżerki, głównie w przypadku kanałów odżywczych i przyczepów więzadeł międzykostnych [15]. W niektórych badaniach oceniających czułość i swoistość MR w wykrywaniu nadżerek stwierdzono, że nawet 59% nadżerek z wyjściowego badania MR nie udało się stwierdzić w RTG po 7 latach [17]. W naszym materiale należy również założyć pewien odsetek wyników fałszywie dodatnich związanych z artefaktami, co zweryfikują badania kontrolne po 12 mies.



korelacja rang Spearmana; $r = -0,5$, $p = 0,02$

aCCP – przeciwciała antycytrulinowe

Ryc. 4. Korelacja liczby nadżerek w rezonansie magnetycznym ze stężeniem aCCP2.

Fig. 4. Erosions number in magnetic resonance imaging and aCCP2 plasma level correlation.

Warto podkreślić, że protokół RAMRIS [11] uwzględnia 10 stopni nadżerek, ale większość dostępnych prac z zastosowaniem MR we wczesnym RZS podaje wyniki, w których większość nadżerek jest ocenianych – tak samo jak w materiale autorów – jako stopień 1–3., co zresztą znajduje odzwierciedlenie w atlasie referencyjnym EULAR-OMERACT, który zawiera obrazy nadżerek do stopnia 3. (0–39% objętości kości zajętej nadżerką) poszczególnych kości, a tylko dla wybranych kości pokazuje wyższe stopnie. Zazwyczaj wyższe stopnie nadżerek wykrywa się już w pewnym i zaawansowanym RZS.

Ograniczenie MR we wczesnym zapaleniu stawów stanowi „nadrozpoznanalność” nie tylko nadżerek, ale również obrzęku szpiku kostnego, których nie potwierdza się po okresie obserwacji w ponownych badaniach MR. Niemniej jednak ostatnio udowodniono, że ten obrzęk jest zwiastunem powstawania nadżerek w RZS [18] i dlatego może mieć znaczenie rokownicze. Narvaez i wsp. ocenili w swoim materiale, że w badaniach MR po rocznej obserwacji grupy pacjentów z nieodróżnionym zapaleniem wielostawowym, z nadżerkami i obrzękiem szpiku w wyjściowym badaniu MR, u 32% zmian nie potwierdzono po upływie roku [19]. Stwierdzono również, że obrzęk szpiku jest mało swoistym objawem, występuje bowiem w urazach, chorobach szpiku, nowotworach, a nawet w zmianach zwyrodnieniowych [19]. Ponadto wielu pacjentów objętych naszym badaniem stosowało już leki przeciwzapalne, które mogą „odwra-

cać” obrzęk szpiku. Z tego względu jako twardy punkt końcowy MR w rozpoznaniu wczesnego RZS autorzy wybrali jednak nadżerki. Jak już wspomniano, należy brać pod uwagę także artefakty naśladujące nadżerkę, dlatego weryfikacja nadżerek będzie możliwa w badaniach kontrolnych MR po 12 mies. Krótszy, np. 6-miesięczny, odstęp pomiędzy kolejnymi badaniami MR nie pozwala wg Hovinga i wsp. na stwierdzenie istotnych dla rozpoznania różnic, szczególnie w odniesieniu do nadżerek i obrzęku błony maziowej [15].

Wbrew oczekiwaniom autorzy niniejszej pracy nie zaobserwowali korelacji liczby nadżerek w MR z czasem trwania zapalenia stawów, a taką korelację wykazali dla USG (ryc. 2). Dohn i wsp. stwierdzili, że swoistość MR i USG w wykrywaniu nadżerek w RZS w porównaniu ze „złotym standardem”, jakim jest tomografia komputerowa, wyniosła odpowiednio 96 i 91% [20]. Biorąc pod uwagę te zbliżone wartości swoistości dla MR i USG oraz fakt, że w badanym przez autorów niniejszej pracy materiale liczba nadżerek w MR była u danego pacjenta średnio 5-krotnie większa niż w USG, należy sądzić, że obecność części nadżerek w MR – szczególnie 1. stopnia – nie potwierdzi się w badaniu kontrolnym.

Liczba pacjentów z dodatnim aCCP IgG i aCCP IgG/IgA, odpowiednio 12 i 14, była mniejsza niż z obecnym RF IgM, RF IgA i RF IgG, odpowiednio 14, 17 i 20. Było to pewnym zaskoczeniem, zważywszy na wyniki niektórych badaczy [2, 21], które wskazują, że we wczesnym RZS odsetek wyników dodatnich aCCP jest istotnie większy niż RF, głównie z powodu większej swoistości przy zachowaniu podobnej czułości. Zastosowane przez autorów niniejszej pracy testy firmy Inova odpowiadały tej charakterystyce (tab. II). Z tego powodu należy założyć, że rozpoznanie RZS nie potwierdzi się u pewnego odsetka pacjentów w badanej grupie i część wyników RF jest fałszywie dodatnia (mniejsza swoistość RF niż aCCP; odpowiednio 62,6–64% dla RF i 94,7–96,4% dla aCCP). W podgrupie pacjentów chorujących krócej niż 10 mies. również nie udało się wykazać większego odsetka dodatnich wyników aCCP. Nie stwierdzono ponadto wzajemnej korelacji aCCP z czynnikami reumatoidalnymi. Rantapää-Dahlquist i wsp. w dużym badaniu kliniczno-kontrolnym zagnieżdżonym, trwającym średnio 2,5 roku, analizowali wartość predykcyjną wyniku dodatniego aCCP IgG i czynników reumatoidalnych w trzech klasach u dawców krwi, którzy zachorowali na RZS, i stwierdzili, że dodatnie wyniki każdego z tych testów wyprzedzają o kilka lat rozwój RZS [21]. Ustalili oni również, że największą wartość predykcyjną ma połączenie dodatniego wyniku aCCP i RF IgA. Wartość predykcyjną oraz czułość i swoistość zastosowanych badań labora-

toryjnych w materiale autorów będzie można ocenić dopiero po wykonaniu powtórnych badań po 12 mies.

Porównanie dwóch testów aCCP w badaniu autorów wypada istotnie statystycznie lepiej dla aCCP IgG/IgA (ryc. 3), co wskazuje na korzyść, jaką jest dodatkowe wykrywanie w tym teście autoprzeciwciał klasy IgA, oprócz autoprzeciwciał klasy IgG. Jak wspomniano, wyniki dodatnie aCCP IgG odnotowano u 12 pacjentów, a aCCP IgG/IgA u 14; wyniki te różniły się także ilościowo, tj. dla aCCP2 średnie stężenie wyniosło 128,94 j./ml, a dla aCCP3 – 263,66 j./ml. W badanej grupie analizowano również korelacje liczby nadżerek w poszczególnych metodach z markerami immunologicznymi. Jedyną zależnością, jaką wykazano, była istotna statystycznie ujemna korelacja liczby nadżerek w MR ze stężeniem aCCP IgG (ryc. 4); również i to potwierdza trudności diagnostyczne w tej grupie pacjentów, związane z tym, że proces niszczenia kości postępujący wraz ze zwiększającą się liczbą nadżerek nie znajduje odzwierciedlenia w rosnącym stężeniu aCCP; obserwowana przez autorów niniejszej pracy tendencja była odwrotna.

Uzyskane wyniki obrazowania i immunologiczne należy uznać za wyjściowe do dalszych badań kontrolnych po 12 mies., które w większości przypadków prawdopodobnie zweryfikują rozpoznanie i umożliwią ustalenie ich wartości predykcyjnej, czułości i swoistości. U części pacjentów uzyskane wyniki pozwoliły już na tym etapie ustalić rozpoznanie RZS i rozpocząć leczenie modyfikujące, natomiast u pozostałych pacjentów konieczna jest dalsza obserwacja kliniczna i kontynuowanie badań.

Wnioski

1. Badanie stawów rąk techniką MR w nieodróżnionym zapaleniu wielostawowym, w porównaniu z RTG i USG, najlepiej wykrywa nadżerki, szczególnie w stawach nadgarstkowych, co może przemawiać za rozpoznaniem wczesnego RZS.

2. Dodatnie wyniki aCCP3 (IgG/IgA) we krwi w nieodróżnionym zapaleniu wielostawowym stwierdza się u większej liczby pacjentów i w większych stężeniach niż aCCP2 (IgG).

Piśmiennictwo

1. Mitchell K, Pisetsky D. Early rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 278-283.
2. Ateş A, Karaaslan Y, Aksaray S. Predictive value of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with early arthritis. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 499-504.
3. Quinn MA, Gough AK, Green MJ, et al. Anti-CCP antibodies measured at disease onset help identify seronegative rheumatoid arthritis and predict radiological and functional outcome. *Rheumatology* 2005; 45: 478-480.

4. Meyer O, Labarre C, Dougados M, et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 120-126.
5. Solau-Gervais E, Legrand J, Cortet B, et al. Magnetic resonance imaging of the hand for the diagnosis of rheumatoid arthritis in the absence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies: a prospective study. *J Rheumatol* 2006; 33: 1760-1765.
6. Ejbjerg BJ, Vestergaard A, Jacobsen S, et al. Conventional radiography requires a MRI-estimated bone volume loss of 20% to 30% to allow certain detection of bone erosions in rheumatoid arthritis metacarpophalangeal joints. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: 59-63.
7. Ejbjerg BJ, Narvestad E, Jacobsen S, et al. Optimised, low cost, low field dedicated extremity MRI is highly specific and sensitive for synovitis and bone erosions in rheumatoid arthritis wrist and finger joints: comparison with conventional high field MRI and radiography. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1280-1287.
8. Lindegaard HM, Vallo J, Horslev-Petersen K, et al. Low-cost, low-field dedicated extremity magnetic resonance imaging in early rheumatoid arthritis: a 1-year follow-up study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1208-1212.
9. Schmidt WA. Value of sonography in diagnosis of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; 357: 1056-1057.
10. Manger B. New developments in imaging for diagnosis and therapy monitoring in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18: 773-781.
11. Ostergaard M, Peterfy C, Conaghan P, et al. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RA-MRI scoring system. *J Rheumatol* 2003; 30: 1385-1386.
12. Devauchelle-Pensec V, Berthelot J, Jousse S, et al. Performance of hand radiographs in predicting the diagnosis in patients with early arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33: 1511-1515.
13. Devauchelle Pensec V, Saraux A, Berthelot JM, et al. Ability of hand radiographs to predict a further diagnosis of rheumatoid arthritis in patients with early arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33: 1760-1765.
14. Boutry N, Lardé A, Lapegue F, et al. Magnetic resonance imaging appearance of the hands and feet in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 671-679.
15. Hoving JL, Buchbinder R, Hall S, et al. A comparison of magnetic resonance imaging, sonography, and radiography of the hand in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31: 663-675.
16. McQueen F, Ostergaard M, Peterfy C, et al. Pitfalls in scoring MR images of rheumatoid arthritis wrist and metacarpophalangeal joints. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 48-55.
17. Scheel AK, Hermann KG, Ohrndorf S, et al. Prospective 7 year follow up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 595-600.
18. Palosaari K, Vuotila J, Takalo R, et al. Bone oedema predicts erosive progression on wrist MRI in early RA – a 2-yr observational MRI and NC scintigraphy study. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 1542-1548.
19. Narváez J, Sirvent E, Narváez JA, et al. Usefulness of magnetic resonance imaging of the hand versus anticyclic citrullinated peptide antibody testing to confirm the diagnosis of clinically suspected early rheumatoid arthritis in the absence of rheumatoid factor and radiographic erosions. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 38: 101-109.
20. Dohn UM, Ejbjerg BJ, Court-Payen M, et al. Are bone erosions detected by magnetic resonance imaging and ultrasonography true erosions? A comparison with computed tomography in rheumatoid arthritis metacarpophalangeal joints. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R110.
21. Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2741-2749.